

POWERED BY Dialog

**Dialog eLink:** [Order File History](#)

**Sealing endoleaks in a patient arising from endovascular repair of abdominal aortic aneurysms involves delivering to the endoleak site(s) a fluid composition comprising a biocompatible polymer or prepolymer**

**Patent Assignee:** CRAGG A H; DOLMATCH B; GREFF R J; MICRO THERAPEUTICS INC; RICCI C

**Inventors:** CRAGG A H; DOLMATCH B; GREFF R J; RICCI C

### Patent Family (7 patents, 91 countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
<a href="#">WO 2000056380</a>	A1	20000928	WO 2000US7399	A	20000320	200065	B
<a href="#">AU 200039033</a>	A	20001009	AU 200039033	A	20000320	200103	E
<a href="#">US 6203779</a>	B1	20010320	US 1999273120	A	19990319	200118	E
<a href="#">EP 1171180</a>	A1	20020116	EP 2000918171	A	20000320	200207	E
			WO 2000US7399	A	20000320		
<a href="#">JP 2002539856</a>	W	20021126	JP 2000606282	A	20000320	200307	E
			WO 2000US7399	A	20000320		
<a href="#">US 20030068296</a>	A1	20030410	US 1999273120	A	19990319	200327	E
			US 2000528656	A	20000320		
			US 2002281209	A	20021028		
<a href="#">JP 4480901</a>	B2	20100616	JP 2000606282	A	20000320	201040	E
			WO 2000US7399	A	20000320		

**Priority Application Number (Number Kind Date):** US 1999273120 A 19990319; US 2000528656 A 20000320; US 2002281209 A 20021028

### Patent Details

Patent Number	Kind	Language	Pages	Drawings	Filing Notes
<a href="#">WO 2000056380</a>	A1	EN	38	0	
National Designated States, Original	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW				
Regional Designated	AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SL				

States,Original	SZ TZ UG ZW			
AU 200039033	A	EN		Based on OPI patent WO 2000056380
<u>EP 1171180</u>	A1	EN		PCT Application WO 2000US7399
				Based on OPI patent WO 2000056380
Regional Designated States,Original	AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI			
JP 2002539856	W	JA	35	PCT Application WO 2000US7399
				Based on OPI patent WO 2000056380
<u>US 20030068296</u>	A1	EN		Continuation of application US 1999273120
				Continuation of application US 2000528656
				Continuation of patent US 6203779
				Continuation of patent US 6475466
JP 4480901	B2	JA	20	PCT Application WO 2000US7399
				Previously issued patent JP 2002539856
				Based on OPI patent WO 2000056380

**Alerting Abstract: WO A1**

**NOVELTY** - Sealing endoleaks that arise from endovascular repair of abdominal aortic aneurysms, in a patient, comprises delivering, through a microcatheter to the endoleak site(s), a fluid composition comprising a biocompatible polymer or prepolymer to form a coherent adhesive mass ~in situ ~ .

**DESCRIPTION** - Sealing endoleaks, in a patient, that arise from endovascular repair of abdominal aortic aneurysms comprises:

1.identifying an abdominal aortic in a patient; 2.endovascularly repairing the aneurysm by catheter delivery of an endovascular prosthesis to the aneurysm site to inhibit blood flow into it; 3.identifying endoleak(s) in the patient; and 4.delivering through a microcatheter to the endoleak site(s) a fluid composition comprising a biocompatible solvent and a biocompatible polymer or prepolymer under conditions which form the fluid composition into a coherent adhesive mass ~in situ ~ to seal the endoleaks.

An INDEPENDENT CLAIM is also included for a kit for use in sealing endoleaks arising from endovascular repair of an aneurysm, comprising a fluid composition which forms a coherent mass in the presence of blood, a catheter for delivering the fluid composition to an endoleak site formed from endovascular repair of an aneurysm, and an endovascular prosthesis. The coherent mass adheres to the vascular surface and/or the surface of the endovascular prosthesis.

**ACTIVITY** - Vasotropic.

**MECHANISM OF ACTION** - Physical endoleak sealer; vascular wall binder. Sealing of endoleaks using the new method was demonstrated in a dog model that had a major leak at a graft defect (4 mm hole). The dog was anesthetized using standard techniques and a microguide wire (0.010 inch) was passed through a 5 F catheter and through the endograft hole. An infusion microcatheter was positioned over the wire and inside the aneurysm sac and about 1 cc of a fluid composition comprising 8 g of ethylene vinyl alcohol copolymer (EVOH), 30 g tantalum having an average particle size of about 3 microm and 100 ml of dimethylsulfoxide (DMSO) was administered under fluoroscopy until a complete seal of the endoleak was achieved. Contrast injection confirmed no blood flow through the endoleak pathway. A follow-up aortography and CT scan was performed 5 weeks later, confirming successful treatment of the endoleaks ~in vivo ~ .

**USE** - The new method is useful for sealing endoleaks in a patient, i.e. human or mammalian subjects, arising from endovascular repair of abdominal aortic aneurysms.

**ADVANTAGE** - The invention uses biocompatible polymer or prepolymer which are non-toxic, chemically inert, and non-immunogenic when used internally in the patient. It reduces or eliminates blood flow through an endoleak into an endovascularly-repaired aneurysm, thus reducing or eliminating possible rupture of the aneurysm.

**Technology Focus:**

**INSTRUMENTATION AND TESTING** - Preferred Apparatus: The kit further comprises a catheter for delivering the endovascular prosthesis to the aneurysm.

**POLYMERS** - Preferred Compounds: The biocompatible polymer is polyacrylate or preferably cellulose acetate polymer or ethylene vinyl alcohol copolymer.

**ORGANIC CHEMISTRY - Preferred Compounds:** The biocompatible solvent is ethanol, ethyl lactate, acetone, or preferably dimethylsulfoxide. The biocompatible prepolymer is cyanoacrylate, hydroxyethyl methacrylate, or silicon prepolymer.

**Preferred Component:** The fluid composition may also contain a contrast agent. The contrast agent is water-soluble and can be metrizamide, iopamidol, iothalamate sodium, iodamide sodium, or meglumine.

**INORGANIC CHEMISTRY - Preferred Agent:** The fluid composition may also contain a contrast agent that may be water insoluble, e.g tantalum (oxide), tungsten, or barium sulfate.

**Preferred Property:** The contrast agent has an average particle size of  $>10$  microm.

**International Classification (Main):** A61B-017/00 **(Additional/Secondary):** A61B-017/12, A61L-024/00, A61M-029/00

### International Patent Classification

IPC	Level	Value	Position	Status	Version
A61B-0017/00	A	I		R	20060101
A61B-0017/00	A	I	F	B	20060101
A61B-0017/12	A	I	L	R	20060101
A61B-0017/12	A	I	L	B	20060101
A61B-0019/00	A	N		R	20060101
A61F-0002/06	A	N		R	20060101
A61F-0002/82	A	I	L	R	20060101
A61F-0002/84	A	I	L	B	20060101
A61L-0024/00	A	I		R	20060101
A61L-0024/00	A	I	L	B	20060101
A61L-0024/06	A	I		R	20060101
A61L-0024/08	A	I		R	20060101
A61L-0027/16	A	I	L	B	20060101
A61L-0027/50	A	I	L	B	20060101
A61M-0005/00	A	I	L	B	20060101
A61B-0017/00	C	I	F	B	20060101
A61B-0017/00	C	I		R	20060101
A61B-0017/00	C	I		B	20060101
A61B-0017/12	C	I	L	R	20060101
A61B-0017/12	C	I		B	20060101
A61B-0019/00	C	N		R	20060101
A61F-0002/06	C	N		R	20060101
A61F-0002/82	C	I	L	R	20060101

A61F-0002/82	C	I		B	20060101
A61L-0024/00	C	I	L	B	20090101
A61L-0024/00	C	I		R	20060101
A61L-0024/00	C	I		B	20060101
A61L-0027/00	C	I	L	B	20090101
A61M-0005/00	C	I	L	B	20090101

**US Classification, Issued:** 424-009450, 424-078180

**US Classification, Issued:** 424-009400, 424-009410, 424-009411, 424-009455, 424-078310, 514-057000, 514-546000, 523-113000, 523-115000, 523-117000, 523-118000, 524-916000, 604-502000, 604-508000

**US Classification, Issued:** 42478.31, 51457, 42478.18, 4249.455, 4249.4, 4249.41, 4249.411, 60449, 60451, 60450, 604502, 604508, 524916, 523113, 523115, 523117, 523118, 514546, 51457, 4249.45

### Original Publication Data by Authority

#### Australia

Publication Number: AU 200039033 A (Update 200103 E)

Publication Date: 20001009

Assignee: MICRO THERAPEUTICS INC; US (MICR-N)

Language: EN

Application: AU 200039033 A 20000320 (Local application)

Priority: US 1999273120 A 19990319

Related Publication: WO 2000056380 A (Based on OPI patent )

Original IPC: A61M-5/00(A) A61M-29/00(B)

Current IPC: A61B-17/00(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61B-17/00

(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61B-17/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61B-17/12

(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61B-19/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) A61B-19/00

(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) A61F-2/06(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) A61F-2/06

(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) A61F-2/82(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61F-2/82

(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61L-24/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61L-24/00

(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61L-24/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61L-24/08

(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

Current ECLA class: A61B-17/00P A61L-24/00H A61L-24/06+C08L29/04 A61L-24/06+C08L33/04

A61L-24/08+C08L1/12

Current ECLA ICO class: K61B-17:00L K61B-17:00P5 K61B-19:00R6 K61B-19:00R8 K61F-2:06

#### European Patent Office

Publication Number: EP 1171180 A1 (Update 200207 E)

Publication Date: 20020116

**\*\*METHODE ZUR BEHANDLUNG VON ENDOLECKAGEN WAHREND DER**

**ENDOVAKULAREN AUSBESSERUNG VON BAUCHAORTENANEURYSMEN METHODS FOR**

**TREATING ENDOLEAKS DURING ENDOVASCULAR REPAIR OF ABDOMINAL AORTIC**

**ANEURYSMS METHODES DE TRAITEMENT D'ENDOFUITES AU COURS DE LA**

**REPARATION ENDOVASCULAIRE D'ANEVRISMES AORTIQUES ABDOMINAUX\*\***

Assignee: MICRO THERAPEUTICS, INC., 2 Goodyear, Irvine, CA 92618, US

Inventor: RICCI, Charlie, 23836 Sheffield, Mission Viejo, CA 92692, US DOLMATCH, Bart, 3160

Roundwood Road, Hunting Valley, OH 44022, US CRAGG, Andrew H., 4502 Edina Boulevard, Edina,

MN 55424, US GREFF, Richard J., 2891 Alton Drive, St. Pete Beach, FL 33706, US  
Agent: Des Termes, Monique, BREVALEX 3, rue du Docteur Lancereaux, 75008 Paris, FR  
Language: EN  
Application: EP 2000918171 A 20000320 (Local application) WO 2000US7399 A 20000320 (PCT Application)  
Priority: US 1999273120 A 19990319  
Related Publication: WO 2000056380 A (Based on OPI patent )  
Designated States: (Regional Original) AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI  
Current IPC: A61B-17/00(B,A,I,H,EP,20060101,20020207,A,F) A61B-17/00  
(B,I,H,EP,20060101,20020207,C,F) A61B-17/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61B-17/12  
(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61B-19/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) A61B-19/00  
(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) A61F-2/06(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) A61F-2/06  
(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) A61F-2/82(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61F-2/82  
(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61L-24/00(B,I,H,EP,20060101,20090306,A,L) A61L-24/00  
(B,I,H,EP,20090101,20090306,C,L) A61L-24/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61L-24/08  
(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61L-27/00(B,I,H,EP,20090101,20090306,C,L) A61L-27/16  
(B,I,H,EP,20060101,20090306,A,L) A61L-27/50(B,I,H,EP,20060101,20090306,A,L) A61M-5/00  
(B,I,H,EP,20060101,20090306,A,L) A61M-5/00(B,I,H,EP,20090101,20090306,C,L)  
Current ECLA class: A61B-17/00P A61L-24/00H A61L-24/06+C08L29/04 A61L-24/06+C08L33/04  
A61L-24/08+C08L1/12

Original Abstract: Disclosed are methods for treating endoleaks arising from endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. The disclosed methods involve the ~in situ~ sealing of endoleaks after placement of an endovascular prosthesis in the abdominal aorta. Sealing of endoleaks is achieved by injection of either a biocompatible polymer or prepolymer fluid composition into the endoleak which composition ~in situ~ solidifies to seal the leak. Preferably, the biocompatible fluid composition comprises a contrast agent to allow the clinician to visualize the sealing process.

## Japan

Publication Number: JP 2002539856 W (Update 200307 E)  
Publication Date: 20021126  
Language: JA (35 pages)  
Application: JP 2000606282 A 20000320 (Local application) WO 2000US7399 A 20000320 (PCT Application)  
Priority: US 1999273120 A 19990319  
Related Publication: WO 2000056380 A (Based on OPI patent )  
Original IPC: A61B-17/00(A) A61B-17/12(B) A61L-24/00(B) A61M-29/00(B)  
Current IPC: A61B-17/00(A) A61B-17/12(B) A61L-24/00(B) A61M-29/00(B)  
Current ECLA class: A61B-17/00P A61L-24/00H A61L-24/06+C08L29/04 A61L-24/06+C08L33/04  
A61L-24/08+C08L1/12  
Current JP FI-Terms: A61B-17/00 320 A61B-17/12 A61L-25/00 A A61M-29/00  
Current JP F-Terms: 4C060 4C067 4C081 4C160 4C167 4C167AA02 4C167AA05 4C167AA58  
4C081AB13 4C081AC04 4C081AC08 4C081BA11 4C081BA16 4C081BB02 4C081BB04  
4C167BB26 4C167BB63 4C081CA051 4C081CA081 4C081CA111 4C081CA271 4C081CB011  
4C081CC01 4C081CC09 4C167CC10 4C081CD021 4C081CE02 4C081CE11 4C081DA15  
4C167DD08 4C060DD48 4C167GG02 4C167GG03 4C167GG11 4C167GG14 4C167GG34  
4C167GG42 4C167HH11 4C167HH20 4C060MM25]JP 4480901 B2 (Update 201040 E)  
Publication Date: 20100616  
\*\*The treatment method of the internal leaking out in the case of the intravascular restoration|repair of an abdominal-aorta aneurysm\*\*  
Assignee: MICRO THERAPEUTICS INC; JP (MICR-N)

Language: JA (20 pages)

Application: JP 20000606282 A 20000320 (Local application) WO 2000US7399 A 20000320 (PCT Application)

Priority: US 1999273120 A 19990319

Related Publication: WO 2000056380 A (Based on OPI patent ) JP 2002539856 A (Previously issued patent)

Original IPC: A61B-17/00(B,I,H,JP,20060101,20100527,A,F) A61B-17/00

(B,I,M,98,20060101,20100527,C) A61B-17/12(B,I,H,JP,20060101,20100527,A,L) A61B-17/12

(B,I,M,98,20060101,20100527,C) A61F-2/82(B,I,M,98,20060101,20100527,C) A61F-2/84

(B,I,H,JP,20060101,20100527,A,L) A61L-24/00(B,I,H,JP,20060101,20100527,A,L) A61L-24/00

(B,I,M,98,20060101,20100527,C)

Current IPC: A61B-17/00(B,I,H,JP,20060101,20100527,A,F) A61B-17/00

(B,I,M,98,20060101,20100527,C) A61B-17/12(B,I,H,JP,20060101,20100527,A,L) A61B-17/12

(B,I,M,98,20060101,20100527,C) A61F-2/82(B,I,M,98,20060101,20100527,C) A61F-2/84

(B,I,H,JP,20060101,20100527,A,L) A61L-24/00(B,I,H,JP,20060101,20100527,A,L) A61L-24/00

(B,I,M,98,20060101,20100527,C)

Current JP FI-Terms: A61B-17/00 320 (main, A) A61B-17/12 (secondary, B) A61L-25/00 A

(secondary, B) A61M-29/00 (secondary, B)

Original Abstract: (Refer the other place of related application)This application is a continuation-in-pat application of US Patent Application09/273,120 for which it applied on March 19, 1999,Comprising:The said application decides to take in the whole here for a reference.

Claim: It is a flow composition for blocking of the internal leaking out produced in a patient by the intravascular restoration/repair of an abdominal-aorta aneurysm. :This composition contains a biocompatible solvent and biocompatible polymer,This biocompatible solvent is dimethylsulfoxide and this biocompatible polymer is an ethylene vinyl alcohol copolymer,This biocompatible polymer is contained in 2.5 to 12.0weight% of a ratio with respect to a flow composition total weight.;As for this composition, catheter delivery of the intravascular prosthesis is carried out at the site/part of the said aneurysm,After the said aneurysm is restored/repared in the blood vessel by suppressing the blood flow to this aneurysm, it is used when one or more internal leaking out has been recognized in the said patient,This internal leaking out is an interface boundary of the arterial wall to the terminal of a prosthesis, or is produced by the defect in a prosthesis,When the site/part of internal leaking out delivers through a micro catheter, this composition is in situ and forms the lump of the contact/adherence adhesiveness,The said composition that is what blocks the said internal leaking out by this.

## United States

Publication Number: US 20030068296 A1 (Update 200327 E)

Publication Date: 20030410

**\*\*Methods for treating endoleaks during endovascular repair of abdominal aortic aneurysms\*\***

Assignee: Ricci, Charlie, Mission Viejo, CA, US (RICC-I) Dolmatch, Bart, Hunting Valley, OH, US (DOLM-I) Cragg, Andrew H., Edina, MN, US (CRAG-I) Greff, Richard J., Pete Beach, FL, US (GREF-I)

Inventor: Ricci, Charlie, Mission Viejo, CA, US Dolmatch, Bart, Hunting Valley, OH, US Cragg, Andrew H., Edina, MN, US Greff, Richard J., Pete Beach, FL, US

Agent: BURNS, DOANE, SWECKER MATHIS, L.L.P., P.O. Box 1404, Alexandria, VA, US

Language: EN

Application: US 1999273120 A 19990319 (Continuation of application) US 2000528656 A 20000320

(Continuation of application) US 2002281209 A 20021028 (Local application)

Related Publication: US 6203779 A (Continuation of patent) US 6475466 A (Continuation of patent)

Original IPC: A61K-31/74(A) A61K-31/717(B)

Current IPC: A61B-17/00(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61B-17/00

(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61B-19/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) A61B-19/00

(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) A61F-2/06(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) A61F-2/06  
(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) A61L-24/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61L-24/00  
(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61L-24/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61L-24/08  
(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

Current ECLA class: A61B-17/00P A61L-24/00H A61L-24/06+C08L29/04 A61L-24/06+C08L33/04  
A61L-24/08+C08L1/12

Current US Class (main): 424-078180

Current US Class (secondary): 424-078310 514-057000

Original US Class (main): 42478.18

Original US Class (secondary): 42478.31 51457

Original Abstract: Disclosed are methods for treating endoleaks arising from endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. The disclosed methods involve the in situ sealing of endoleaks after placement of an endovascular prosthesis in the abdominal aorta. Sealing of endoleaks is achieved by injection of either a biocompatible polymer or prepolymer fluid composition into the endoleak which composition in situ solidifies to seal the leak. Preferably, the biocompatible fluid composition comprises a contrast agent to help the clinician to visualize the sealing process.

Claim: What is claimed is: 1.\*1\*\*. A method for sealing endoleaks in a patient arising from endovascular repair of abdominal aortic aneurysms which method comprises: \* identifying an abdominal aortic aneurysm in a patient; \* endovascularly repairing said aneurysm by catheter delivery of an endovascular prosthesis to the site of said aneurysm thereby inhibiting blood flow into the aneurysm; \* identifying one or more endoleaks in a patient; and \* delivering through a microcatheter to the site or sites of endoleaks in said patient a sufficient amount of a fluid composition comprising a biocompatible solvent and a biocompatible polymer under conditions wherein the fluid composition forms a coherent adhesive mass in situ thereby sealing the endoleaks.[US 6203779 B1 (Update 200118 E)]

Publication Date: 20010320

\*\*Methods for treating endoleaks during endovascular repair of abdominal aortic aneurysms.\*\*

Assignee: Ricci, Charles, Mission Viejo, CA, US (RICC-I) Dolmatch, Bart, Hunting Valley, OH, US (DOLM-I) Cragg, Andrew H., Edina, MN, US (CRAG-I) Greff, Richard J., St. Pete Beach, FL, US (GREF-I)

Inventor: Ricci, Charles, Mission Viejo, CA, US Dolmatch, Bart, Hunting Valley, OH, US Cragg, Andrew H., Edina, MN, US Greff, Richard J., St. Pete Beach, FL, US

Agent: Burns, Doane, Swecker Mathis LLP

Language: EN

Application: US 19992731 20 A 19990319 (Local application)

Original IPC: A61K-49/00(A) A61K-49/04(B) A61M-39/12(B)

Current IPC: A61B-17/00(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61B-17/00

(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61B-17/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61B-17/12

(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61B-19/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) A61B-19/00

(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) A61F-2/06(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) A61F-2/06

(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) A61F-2/82(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61F-2/82

(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61L-24/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61L-24/00

(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61L-24/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61L-24/08

(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

Current ECLA class: A61B-17/00P A61L-24/00H A61L-24/06+C08L29/04 A61L-24/06+C08L33/04  
A61L-24/08+C08L1/12

Current US Class (main): 424-009450

Current US Class (secondary): 424-009400 424-009410 424-009411 424-009455 514-057000 514-546000 523-113000 523-115000 523-117000 523-118000 524-916000 604-502000 604-508000

Original US Class (main): 4249.45

Original US Class (secondary): 4249.455 4249.4 4249.41 4249.411 60449 60451 60450 604502 604508  
524916 523113 523115 523117 523118 514546 51457



**Original Abstract:** Disclosed are methods for treating endoleaks arising from endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. The disclosed methods involve the in situ sealing of endoleaks after placement of an endovascular prostheses in the abdominal aorta. Sealing of endoleaks is achieved by injection of either a biocompatible polymer or prepolymer fluid composition into the endoleak which composition in situ solidifies to seal the leak. Preferably, the biocompatible fluid composition comprises a contrast agent to allow the clinician to visualize the sealing process.

**Claim:** 1. A method for sealing endoleaks in a patient arising from endovascular repair of abdominal aortic aneurysms in said patient which method comprises: \* identifying an abdominal aortic a patient; \* endovascularly repairing said aneurysm by catheter delivery of an endovascular prosthesis to the site of said aneurysm thereby inhibiting blood flow into the aneurysm; \* identifying one or more endoleaks in said patient treated for an abdominal aortic aneurysm with an endovascular prosthesis wherein said endoleak occurs at the interface of the aortic wall to the end of the prosthesis or from defects within the prosthesis; and \* delivering through a microcatheter to the site or sites of said endoleaks a sufficient amount of a fluid composition under conditions wherein the fluid composition forms a coherent mass in situ which adheres to the walls of the vascular site and/or prosthesis thereby sealing the endoleaks.

## WIPO

Publication Number: WO 2000056380 A1 (Update 200065 B)

Publication Date: 20000928

**\*\*METHODS FOR TREATING ENDOLEAKS DURING ENDOVASCULAR REPAIR OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS METHODES DE TRAITEMENT D'ENDOFUITES AU COURS DE LA REPARATION ENDOVASCULAIRE D'ANEVRISMES AORTIQUES ABDOMINAUX\*\***

Assignee: ~(except US)- MICRO THERAPEUTICS, INC., 2 Goodyear, Irvine, CA 92618, US  
Residence: US Nationality: US (MICR-N) ~(only US)- RICCI, Charlie, 23836 Sheffield, Mission Viejo, CA 92692, US Residence: US Nationality: US ~(only US)- DOLMATCH, Bart, 3160 Roundwood Road, Hunting Valley, OH 44022, US Residence: US Nationality: US ~(only US)- CRAIG, Andrew H., 4502 Edina Boulevard, Edina, MN 55424, US Residence: US Nationality: US ~(only US)- GREFF, Richard J., 2891 Alton Drive, St. Pete Beach, FL 33706, US Residence: US Nationality: US

Inventor: RICCI, Charlie, 23836 Sheffield, Mission Viejo, CA 92692, US Residence: US Nationality: US DOLMATCH, Bart, 3160 Roundwood Road, Hunting Valley, OH 44022, US Residence: US Nationality: US CRAIG, Andrew H., 4502 Edina Boulevard, Edina, MN 55424, US Residence: US Nationality: US GREFF, Richard J., 2891 Alton Drive, St. Pete Beach, FL 33706, US Residence: US Nationality: US

Agent: SWISS, Gerald F., Burns, Doane, Swecker Mathis, LLP, P.O. Box 1404, Alexandria, VA 22313-1404, US

Language: EN (38 pages, 0 drawings)

Application: WO 2000US7399 A 20000320 (Local application)

Priority: US 1999273120 A 19990319

Designated States: (National Original) AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW (Regional Original) AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SL SZ TZ UG ZW

Original IPC: A61M-5/00(A) A61M-29/00(B)

Current IPC: A61B-17/00(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61B-17/00

(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61B-17/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61B-17/12 (R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61B-19/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) A61B-19/00 (R,N,M,EP,20060101,20051008,C) A61F-2/06(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) A61F-2/06 (R,N,M,EP,20060101,20051008,C) A61F-2/82(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61F-2/82

(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61L-24/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61L-24/00  
(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61L-24/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61L-24/08  
(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

Current ECLA class: A61B-17/00P A61L-24/00H A61L-24/06+C08L29/04 A61L-24/06+C08L33/04  
A61L-24/08+C08L1/12

Current ECLA ICO class: K61B-17/00L K61B-17/00P5 K61B-19/00R6 K61B-19/00R8 K61F-2/06  
Original Abstract: Disclosed are methods for treating endoleaks arising from endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. The disclosed methods involve the ~in situ~ sealing of endoleaks after placement of an endovascular prosthesis in the abdominal aorta. Sealing of endoleaks is achieved by injection of either a biocompatible polymer or prepolymer fluid composition into the endoleak which composition ~in situ~ solidifies to seal the leak. Preferably, the biocompatible fluid composition comprises a contrast agent to allow the clinician to visualize the sealing process. L'invention concerne des methodes de traitement d'endofuites provoques par la reparation endovasculaire d'anevrismes aortiques abdominaux. Les procedes decrits comportent l'obturation ~in situ~ d'endofuites apres la mise en place d'une prothese endovasculaire dans l'aorte abdominale. L'obturation d'endofuites est mise en oeuvre par l'injection d'un polymere biocompatible ou d'une composition fluide de prepolymer dans l'endofuite, cette composition se solidifiant ~in situ ~pour obturer la fuite. De preference, la composition fluide biocompatible contient un agent de contraste pour permettre au chirurgien de visualiser le processus d'obturation.

Derwent World Patents Index

© 2010 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 10356848

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テークアウト* (参考)
A 6 1 B 17/00	3 2 0	A 6 1 B 17/00	3 2 0 4 C 0 6 0
17/12		17/12	4 C 0 8 1
A 6 1 L 24/00		A 6 1 M 29/00	4 C 1 6 7
A 6 1 M 29/00		A 6 1 L 25/00	A

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 35 頁)

(21) 出願番号	特願2000-606282(P2000-606282)	(71) 出願人	マイクロ・セラピューティクス・インコーポレーテッド
(36) (22) 出願日	平成12年3月20日 (2000. 3. 20)		アメリカ合衆国、カリフォルニア州
(85) 翻訳文提出日	平成13年9月17日 (2001. 9. 17)		92618、アーバイン、グッドイアー 2
(86) 国際出願番号	P C T / U S 0 0 / 0 7 3 9 9	(72) 発明者	チャーリー・リッチ
(87) 国際公開番号	W O 0 0 / 5 6 3 8 0		アメリカ合衆国・カリフォルニア・
(87) 国際公開日	平成12年9月28日 (2000. 9. 28)		92692・ミッション・ヴィエホ・シェフィ
(31) 優先権主張番号	0 9 / 2 7 3 , 1 2 0		ールド・23836
(32) 優先日	平成11年3月19日 (1999. 3. 19)	(72) 発明者	バート・ドルマツ
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		アメリカ合衆国・オハイオ・44022・ハン
			ディング・ヴァリー・ラウンドウッド・ロ
			ード・3160
		(74) 代理人	弁理士 志賀 正武 (外7名)
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腹部大動脈動脈瘤の血管内修復の際の内部漏出の治療方法

## (57) 【要約】

腹部大動脈動脈瘤の血管内修復により生じる内部漏出の治療方法を開示する。開示される方法には、腹部大動脈における血管内プロテーゼの設置後、内部漏出をin situ封鎖することが含まれる。内部漏出の封鎖は、該内部漏出中に生体適合性ポリマーまたはプレポリマー流動組成物のいずれかを注入することによって達成されるが、該組成物はin situにて固化して前記漏出を封鎖するものである。好ましくは、該生体適合性流動組成物は、臨床家が封鎖過程を目視できるように造影剤を含有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 腹部大動脈動脈瘤の血管内修復により患者内に生じる内部漏出を封鎖する方法であって；

- ・患者内の腹部大動脈瘤を認識する工程；
- ・前記動脈瘤の部位に血管内プロテーゼをカテーテルデリバリーし、これにより該動脈瘤への血流を抑制することによって、前記動脈瘤を血管内において修復する工程；
- ・患者内の一以上の内部漏出を認識する工程；及び
- ・前記患者内にて、生体適合性溶媒及び生体適合性ポリマーを含む流動組成物の十分量をマイクロカテーテルを通して内部漏出の部位にデリバリーする工程であって、前記デリバリーを、該流動組成物が密着粘着性の塊をin situで形成し、これによって内部漏出を封鎖する条件下にて行う工程；を含む方法。

【請求項2】 前記生体適合性ポリマーが、セルロースアセテートポリマー、エチレンビニルアルコールポリマー、及びポリアクリレートからなる群より選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記生体適合性ポリマーが、セルロースアセテートポリマーまたはエチレンビニルアルコールポリマーである、請求項2に記載の方法。

【請求項4】 前記生体適合性溶媒が、ジメチルスルホキシド、エタノール、エチルラクテート、及びアセトンからなる群より選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項5】 前記生体適合性溶媒が、ジメチルスルホキシドである、請求項4に記載の方法。

【請求項6】 該組成物が、更に造影剤を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項7】 前記造影剤が、水不溶性造影剤である、請求項6に記載の方法。

【請求項8】 前記水不溶性造影剤が、タンタル、酸化タンタル、タングステン、及び硫酸バリウムからなる群より選択される、請求項7に記載の方法。

【請求項9】 前記水不溶性造影剤が、約10  $\mu\text{m}$ 以下の平均粒子サイズを

有することによって特徴付けられる、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 1 0】 前記造影剤が、水溶性造影剤である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 1 1】 前記水溶性造影剤が、メトリザミド、イオパミドール、ヨータラム酸ナトリウム、ヨードミドナトリウム、及びメグルミンからなる群より選択される、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】 腹部大動脈動脈瘤の血管内修復により患者内に生じる内部漏出を封鎖する方法であって：

- ・患者内の腹部大動脈瘤を認識する工程；
  - ・前記動脈瘤の部位に血管内プロテーゼをカテーテルデリバリーし、これにより該動脈瘤への血流を抑制することによって、前記動脈瘤を血管内において修復する工程；
  - ・患者内の一以上の内部漏出を認識する工程；及び
  - ・前記患者内にて、生体適合性プレポリマー、水不溶性造影剤、及び流動組成物に必要な生体適合性溶媒を含む流動組成物の十分量をマイクロカテーテルを通して内部漏出の部位にデリバリーする工程であって、前記デリバリーを、該流動組成物が密着粘着性の塊を in situ で形成し、これによって内部漏出を封鎖する条件下にて行う工程；
- を含む方法。

【請求項 1 3】 前記水不溶性造影剤が、タンタル、酸化タンタル、タングステン、及び硫酸バリウムからなる群より選択される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】 前記水不溶性造影剤が、約  $10\ \mu\text{m}$  以下の平均粒子サイズを有することによって特徴付けられる、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】 該生体適合性プレポリマーが、シアノアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、及びシリコンプレポリマーからなる群より選択される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 6】 動脈瘤の血管内修復から生じる内部漏出の封鎖における使用のための部品キットであって、

(a) 血液の存在下で密着性の塊を形成する流動組成物であって、この塊が血管表面及び／または血管内プロテーゼの表面に粘着するもの；

(b) 動脈瘤の血管内修復により生成する内部漏出部位に、該流動組成物をデリバリーするために好適なカテーテル；及び

(c) 動脈瘤に血管内プロテーゼをデリバリーするために好適なカテーテル；を含む部品キット。

【請求項 17】 更に血管内プロテーゼを備えた、請求項 16 に記載の部品キット。

【請求項 18】 動脈瘤の血管内修復から生じる内部漏出の封鎖における使用のための部品キットであって、

(a) 血液の存在下で密着性の塊を形成する流動組成物であって、この塊が血管表面及び／または血管内プロテーゼの表面に粘着するもの；

(b) 動脈瘤の血管内修復により生成する内部漏出部位に、該流動組成物をデリバリーするために好適なカテーテル；及び

(c) 血管内プロテーゼ；を含む部品キット。

【請求項 19】 動脈瘤に血管内プロテーゼをデリバリーするために好適なカテーテルを更に備えた、請求項 18 に記載の部品キット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願の他所参照)

本出願は、1999年3月19日に出願された米国特許出願第09/273,120号の一部継続出願であって、前記出願は、その全体を参照のためにここに取り込むこととする。

【0002】

【発明の属する技術分野】

本発明は、腹部大動脈動脈瘤の血管内修復により生じる内部漏出を治療するための方法に関する。とりわけ、本発明の方法は、腹部大動脈中に血管内プロテーゼを設置した後の、内部漏出のin situ封鎖を含む。内部漏出の封鎖は、内部漏出の部位における生体適合性流動組成物の注入によって達成されるが、この組成物はin situで固化し、血管及び/またはプロテーゼ壁に粘着して、漏出を封鎖するものである。好ましくは、生体適合性流動組成物は、臨床家が封鎖過程を目視できるように造影剤を含有する。

【0003】

以下の文献、特許出願、及び特許は、本出願中に上付数字として引用される。

【参考文献1】

- <sup>1</sup> May, et al., "Concurrent Comparison of Endoluminal Versus Open Repair in the Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms: Analysis of 303 Patients by Life Table Method", J. Vasc. Surg. 27(2):213-221 (1998)

- <sup>2</sup> White, et al., *J. Endovasc. Surg.*, **3**:124-125 (1996)
- <sup>3</sup> Marty, et al., "*Endoleak After Endovascular Graft Repair of Experimental Aortic Aneurysms: Does Coil Embolization with Angiographic "Seal" Lower Intraaneurysmal Pressure*", *J. Vasc. Surg.*, **27**(3):454-462 (1998)
- <sup>4</sup> Money, et al., "*Perioperative Charge Comparison and Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair*", JPV 1.1-1.2, Presented at the 6<sup>th</sup> Annual Symposium on Current Issues and New Techniques in Interventional Radiology at New York, New York in November, 1998
- <sup>5</sup> Beebe, et al., "*Current Status of the United States Vanguard™ Endograft Trial*", JPVA 2.1-2.3, Presented at the 6<sup>th</sup> Annual Symposium on Current Issues and New Techniques in Interventional Radiology at New York, New York in November, 1998
- <sup>6</sup> Hopkinson, et al., "*Current Critical Problems, New Horizons and Techniques in Vascular and Endovascular Surgery*", JPVI 4.1-4.2, Presented at the 6<sup>th</sup> Annual Symposium on Current Issues and New Techniques in Interventional Radiology at New York, New York in November, 1998
- <sup>7</sup> Kinugasa, et al., "*Direct Thrombosis of Aneurysms with Cellulose Acetate Polymer*", *J. Neurosurg.*, **77**:501-507 (1992)
- <sup>8</sup> Greff, et al., U.S. Patent No. 5,667,767 for "*Novel Compositions for Use in Embolizing Blood Vessels*", issued September 16, 1997
- <sup>9</sup> Greff, et al., U.S. Patent No. 5,580,568 for "*Cellulose Diacetate Compositions for Use in Embolizing Blood Vessels*", issued December 3, 1996
- <sup>10</sup> Kinugasa, et al., "*Early Treatment of Subarachnoid Hemorrhage After Preventing Rupture of an Aneurysm*", *J. Neurosurg.*, **83**:34-41 (1995)



- 11 Kinugasa, et al., "Prophylactic Thrombosis to Prevent New Bleeding and to Delay Aneurysm Surgery", *Neurosurg.*, 36:661 (1995)
- 12 Taki, et al., "Selection and Combination of Various Endovascular Techniques in the Treatment of Giant Aneurysms", *J. Neurosurg.*, 77:37-42 (1992)
- 13 Evans, et al., U.S. Patent Application Serial No. 08/802,252 for "Novel Compositions for Use in Embolizing Blood Vessels", filed February 19, 1997.
- 14 Castaneda-Zuniga, et al., *Interventional Radiology*, in *Vascular Embolotherapy*, Part 1, 1:9-32, Williams & Wilkins, Publishers (1992)
- 15 Rabinowitz, et al., U.S. Patent No. 3,527,224, for "Method of Surgically Bonding Tissue Together", issued September 8, 1970
- 16 Hawkins, et al., U.S. Patent No. 3,591,676, for "Surgical Adhesive Compositions", issued July 6, 1971
- 17 Parodi, "Endovascular AAA Stent Grafts: Technology, Training and Proper Patient Selection, JPVA 1.1-1.2 Presented at the 6<sup>th</sup> Annual Symposium on Current Issues and New Techniques in Interventional Radiology at New York, New York in November, 1998
- 18 van Schie, et al., "Successful Embolization of Persistent Endoleak from a Patent Inferior Mesenteric Artery", *J. Endovasc. Surg.*, 4:312-315 (1997)
- 19 Walker, et al., "A Study of the Patency of the Inferior Mesenteric and Lumbar Arteries in the Incidence of Endoleak Following Endovascular Repair of Infra-renal Aortic Aneurysms", *Clinical Radiology*, 53:593-595 (1998)

上記全ての文献、特許出願、及び特許は、各別個の文献、特許出願、及び特許が具体的且つ個別にその全体を参照のために取り込むことと表示されているのと同程度に、その全体をここに取り込むこととする。

【 0 0 0 4 】

【従来技術】

腹部大動脈動脈瘤（AAA）は、深刻な医学上の問題を意味し、未治療で放置すると、結果として起こる動脈瘤の破裂が、これに伴う著しい病的状態をもたらす。実行可能であれば、動脈動脈瘤を修復するための開腹手術が、臨床的に成果を上げている<sup>1</sup>。

しかしながら、開腹手術は、特に重度の心臓疾患、腎臓疾患、または他の開腹手術を禁忌する症状を患う患者においてはしばしば実行不可能である。例えば、腎臓下動脈の従来の露出は、腎不全、偽動脈瘤、及び出血などの合併症に関係する大幅な腹部切開、腹部内臓の移動、及び腹膜後切開を必要とする。腎臓下動脈のクランプはまた、左心室末端拡張期体積の増大を含む、増大する心臓の要求にも関連し、心臓死亡率にも関連する可能性がある。

#### 【0005】

腹部大動脈の治療のための、より侵襲性の低い方法は、これらの問題の多くを回避し、さらに患者の不快感を減じ、病院滞在を短縮し、医療強度を低減する結果を得る<sup>6</sup>。

血管内移植片が、腹部大動脈疾患の治療のためのより侵襲性の低い方法の一例として探査されている。開腹手術と比較して、こうした手術を不可能にする一以上の医学的状況によって開腹手術の志願者足り得ない個人に血管内移植術がしばしば行われるという事実にも関わらず、血管内移植術は、同程度の周術期死亡率を与える<sup>1,4</sup>。

血管内移植術に関する主な懸念の一つは、移植術後の動脈瘤への継続する血流であり、この血流は内部漏出と当業界で呼称される<sup>2</sup>。

内部漏出は、血管内動脈動脈瘤修復の約7乃至約37%と報告されており<sup>3</sup>、この数値を上限44%とする報告もある。

#### 【0006】

とりわけ、血管内移植術には、腹部大動脈動脈瘤部位における血管内プロテアーゼのカテーテル設置が必要である。こうした移植術の後に発生する内部漏出は、血管内プロテアーゼと動脈壁との間の不完全な封鎖により、または血管内プロテアーゼ内の欠陥により引き起こされる。さらに、動脈中における血管内プロテアーゼの設置に続いて起こる、開いた腰及び下咬筋動脈からの逆行出血が、おそらくは内

部漏出の原因であるとして記載されている<sup>6</sup>。

動脈瘤の拡大を引き起こす大動脈内部漏出には、動脈瘤破裂を回避するために、治療を要するという統一見解がある。内部漏出のサイズが、動脈瘤内への圧力伝達によって関連性のある因子ではないらしいこともまた報告されている<sup>3</sup>。

#### 【0007】

文献には、内部漏出のための様々な予防及び治療処置養生法が報告されている。明らかに金属コイルを用いる、動脈瘤を引き起こす尿管構造塞栓形成による内部漏出の予防的抑制方法は、Walkerらによる文献中において示唆され、却下されている<sup>19</sup>。

血管内修復のための治療方法には、プロテーゼ内における更なるステントの設置；動脈瘤空間内への、ここで血栓症を抑制するための金属コイルの挿入；及びプレポリマー／水溶性造影剤組成物を使用する、下腸管膜の塞栓形成が含まれる<sup>18</sup>。

#### 【0008】

こうした治療の目標は、全身の血流からの動脈瘤の完全な排除である。完全な排除が望ましい一方で、二次的な目標は、動脈瘤内への血流からの動脈瘤内圧（IAP）を許容レベルまで低減させ、これによって破裂の可能性を抑制することである。血管内移植術の後に内部漏出が全く起こらない場合、平均IAPは約65%に低減されたと報告されている。しかしながら、内部漏出が起こる場合は、平均IAPは、当初著しく減少する一方で、一週間後には22%のみの減少に安定化することが報告されている。さらにまた、血栓症の抑制及びこれによるIAPの低減のためのコイルの使用は、IAPに顕著な影響を与えない。

#### 【0009】

##### 【発明が解決しようとする課題】

内部漏出の血管内修復に関連して存在する問題に鑑みて、これらの内部漏出のために許容されている処置は開腹手術である。しかしながら、内部漏出の開腹手術の死亡率は、腹部大動脈動脈瘤のための、または動脈瘤の初期の血管内修復のための、最初の開腹手術よりも高い。

上記に鑑み、腹部大動脈動脈瘤の血管内移植修復の後の内部漏出を抑制するた

めの、信頼できる血管内方法が望ましい。

【0010】

【課題を解決するための手段】

本発明は、腹部大動脈動脈瘤の血管内移植修復により生じる血管内漏出を治療するための方法に関する。これらの方法により、腹部大動脈における内部漏出部位に流動組成物のデリバリーが行われ、ここで該流動組成物が、in situにて密着粘着性の塊を形成し、これが血管及び/またはプロテーゼ壁に粘着して内部漏出を封鎖するものである。

【0011】

好ましい実施態様においては、該流動組成物は、生体適合性ポリマー、生体適合性溶媒、及び臨床家が封鎖過程を目視できるように、造影剤を含む。さらに好ましい実施態様においては、該造影剤が、約10  $\mu\text{m}$ 以下の平均粒子サイズを有することによって特徴付けられる水不溶性造影剤である。

【0012】

別の好ましい実施態様においては、流動組成物は、生体適合性ポリマー及び、ここでも臨床家が過程を目視できるように造影剤を含む。更に好ましい実施態様においては、該造影剤が、約10  $\mu\text{m}$ 以下の平均粒子サイズを有することによって特徴付けられる水不溶性造影剤である。

【0013】

よって、その方法の態様の一つにおいては、本発明は、腹部大動脈動脈瘤の血管内修復により患者内に生じる内部漏出を封鎖する方法であって：

- ・患者内の腹部大動脈瘤を認識する工程；
- ・前記動脈瘤の部位に血管内プロテーゼをカテーテルデリバリーし、これにより該動脈瘤への血流を抑制することによって、前記動脈瘤を血管内において修復する工程；
- ・患者内の一以上の内部漏出を認識する工程；及び
- ・前記患者の内部漏出の部位に、生体適合性溶媒及び生体適合性ポリマーを含む流動組成物の十分量をデリバリーする工程であって、該流動組成物が密着粘着性の塊を前記部位にてin situ形成し、これによって内部漏出を封鎖する条件下に

おいて行われる工程；  
を含む方法を提供する。

【0014】

一つの好ましい実施態様において、該流動組成物は、臨床家が当該組成物を *in vivo* 検出できるように、更に造影剤を含む。該造影剤は、水溶性または水不溶性のいずれでも良く、好ましくは水不溶性である。

【0015】

別の実施態様においては、該流動組成物は、マイクロカテーテルによって、針によって、または他のあらゆるアクセス装置によってデリバリーされる。

【0016】

造影剤などの検出剤をカテーテルまたは針からデリバリーを行う工程であって、カテーテルまたは針を動脈に挿入して該流動組成物の内部漏出部位へのデリバリー前に前記剤を検出することにより、前記カテーテルが適切に設置されたことを確認した後に行われる工程を更に含む方法もまた提供される。

【0017】

その方法の別の態様において、本発明は、患者内において腹部大動脈動脈瘤を治療する方法であって：

- ・患者内の腹部大動脈動脈瘤を認識する工程；
  - ・前記動脈瘤の部位への血管内プロテーゼのカテーテルデリバリーにより前記大動脈を血管内修復し、これによって該動脈瘤への血流を抑制する工程；
  - ・前記患者内の一以上の内部漏出を認識する工程；及び
  - ・前記患者の内部漏出の部位に、生体適合性プレポリマー及び水不溶性造影剤を含む流動組成物の十分量をデリバリーする工程であって、前記流動組成物が密着粘着性の塊を *in situ* で形成し、これが血管部位及び／またはプロテーゼの壁に粘着し、これによって内部漏出を封鎖する条件下にて行われる工程；
- を含む方法に関する。

【0018】

好ましい実施態様においては、該流動組成物は、マイクロカテーテルによって、または針によってデリバリーされる。

#### 【0019】

本発明はまた、患者の動脈瘤の血管内治療において、こうした修復から生じる内部漏出の封鎖を含む使用のための部品キットにも関する。一つの態様において、このキットは下記の部品を備えている。

- (a) (i) 生体適合性ポリマー及び生体適合性溶媒、並びに (ii) 生体適合性プレポリマー及び水不溶性造影剤、からなる群より選択される流動組成物であって、この流動組成物は血液の存在下で密着性の塊を形成し、この塊が血管表面及び/または血管内プロテアーゼの表面に粘着するもの；
- (b) 動脈瘤の血管内修復により生成する内部漏出部位に、該流動組成物をデリバリーするために好適なカテーテル；及び
- (c) 動脈瘤に血管内プロテアーゼをデリバリーするために好適なカテーテル。

#### 【0020】

好ましい実施態様では、このキットは更に血管内プロテアーゼを備えている。

#### 【0021】

別の実施態様では、このキットは下記の部品を備えている。

- (a) (i) 生体適合性ポリマー及び生体適合性溶媒、並びに (ii) 生体適合性プレポリマー及び水不溶性造影剤、からなる群より選択される流動組成物であって、この流動組成物は血液の存在下で密着性の塊を形成する流動組成物であって、この塊が血管表面及び/または血管内プロテアーゼの表面に粘着するもの；
- (b) 動脈瘤の血管内修復により生成する内部漏出部位に、該流動組成物をデリバリーするために好適なカテーテル；及び
- (c) 血管内プロテアーゼ。

好ましい実施態様においては、このキットは、動脈瘤に血管内プロテアーゼをデリバリーするために好適な、カテーテルをさらに備えている。

#### 【0022】

##### 【発明の実施の形態】

本発明は、一部は患者における内部漏出を封鎖するための新規な方法に関し、該方法は、流動組成物を、内部漏出の部位に血管内よりデリバリーし、該組成物が *in situ* にて固化して内部漏出を封鎖するものである。とりわけ、ここで使用

される流動組成物は、in situにて形成される密着粘性の塊を提供し、これによって内部漏出を封鎖し、これによって従来このような漏出に関連していた合併症を解消するものである。

#### 【0023】

しかしながら、本発明をより詳細に議論するに先立ち、以下の用語をまず定義する。

#### 【0024】

「内部漏出を封鎖する」なる語は、内部漏出が起こる部位にて、例えば血管内プロテーゼで処置した腹部大動脈動脈瘤において、またはその隣接部位にて、流動組成物を注入する工程を意味する。デリバリー後、該流動組成物はin situにて固化して内部漏出を封鎖する。あらゆる内部漏出が、本発明の方法において処置可能であり、これには、例えば動脈内に血管内プロテーゼを設置した後の、血管内プロテーゼと動脈壁との間の不完全な封鎖により、または以下に説明する血管内プロテーゼ内の欠陥により、及び／または開いた腰からの及び下腔静脈からの逆流により引き起こされる内部漏出が含まれる。

#### 【0025】

「生体適合性ポリマー」なる語は、使用する量において、患者に内部使用された際に無毒性、化学的に不活性、及び本質的に非免疫抗原性であって、生体適合性溶媒中に可溶性である一方で、血液中に本質的に不溶性であるポリマーを意味する。好適な生体適合性ポリマーには、例えば、セルロースアセテート<sup>7, 10-11</sup>（セルロースジアセテート<sup>9</sup>を含む）、エチレンビニルアルコールコポリマー<sup>8, 12</sup>、ヒドロゲル（例えばアクリル性）、ポリアクリロニトリル、ポリビニルアセテート、セルロースアセテートブチレート、ニトロセルロース、ウレタン／カーボネートのコポリマー、ステレン／マレイン酸のコポリマー、及びこれらの混合物<sup>13</sup>が含まれる。好ましくは、生体適合性ポリマーは、in vivoで使用した際に、慢性的な炎症を誘発しない。

#### 【0026】

使用される特定の生体適合性ポリマーは重要でなく、生成するポリマー溶液の粘度、生体適合性溶媒中への該生体適合性ポリマーの溶解度などに対して選択さ

れる。こうした要素は、十分に当業者の技量の範囲内である。

【0027】

好ましい生体適合性ポリマーには、セルロースジアセテート及びエチレンビニルアルコールコポリマーが含まれる。セルロースジアセテートポリマーは、市販品を入手可能、または当業界において周知の操作によって調製可能である。好ましい実施態様においては、ゲル浸透クロマトグラフィーによって測定されるセルロースジアセテート組成物の数平均分子量は、約25000乃至約100000、より好ましくは約50000乃至約75000、更に好適には約58000乃至64000である。ゲル浸透クロマトグラフィーによって測定されるセルロースジアセテート組成物の重量平均分子量は、約50000乃至約200000、より好ましくは約100000乃至約180000である。当業者には明白であるが、他の全ての要素が同等であれば、より低い分子量を有するセルロースジアセテートポリマーは、高分子量ポリマーと比べて、該組成物により低い粘度を与えることになる。したがって、該組成物の粘度の調製は、ポリマー組成物の分子量の調整のみによって容易に達成可能である。

【0028】

エチレンビニルアルコールコポリマーは、エチレンとビニルアルコールモノマーとの両方の残基を含む。少量（例えば、5モルパーセント未満）の付加的モノマーを、こうした付加的モノマーが当該組成物の封鎖特性を変化させないことを前提として、当該ポリマー構造に包含またはグラフト化可能である。こうした付加的モノマーには、単なる例示であるが、マレイン酸無水物、スチレン、プロピレン、アクリル酸、ビニルセテート等が含まれる。

【0029】

エチレンビニルアルコールコポリマーは、市販品を入手可能、または当業界において周知の操作によって調製可能である。好ましくは、エチレンビニルアルコールコポリマー組成物は、DMSO中6重量%のエチレンビニルアルコールポリマー、35重量%のタンタル造影剤が、20℃において60センチポワズ以下の粘度を有するように選択される。当業者には明白なように、他の全ての要素が同等であれば、より低い分子量を有するコポリマーは、より高い分子量のコポリ



マーと比べて、該組成物により低い粘度を与えることになる。したがって、カテテルデリバリーに必要な該組成物の粘度の調整は、コポリマー組成物の分子量の調整のみによって容易に達成可能である。

#### 【0030】

これもまた明白であるとおり、該コポリマー中におけるエチレンのビニルアルコールに対する比率は、当該組成物の疎水性／親水性全体に影響し、順に該組成物の相対的水溶性／不溶性並びに、水溶性溶液（例えば血液）中のコポリマーの沈殿の速度に影響する。とりわけ好ましい実施態様においては、ここに使用されるコポリマーは、エチレンを約25乃至約60モルパーセント及びビニルアルコールを約40乃至約75モルパーセントを含有する。これらの組成物は、腹部大動脈動脈瘤の血管内修復から生じる内部漏出の封鎖における使用に好適な、必須の沈殿速度を提供する。

#### 【0031】

「造影剤」なる語は、生体適合性（無毒性）の、ほ乳類被験者に注入した際に、例えばX線撮影またはX線蛍光透視法によってモニターすることのできるX線不透性物質を意味する。該造影剤は、水溶性でも水不溶性でも良い。水溶性造影剤の例には、メトリザマイド、イオパミドール、ヨータラム酸ナトリウム、ヨードミドナトリウム、及びメグルミンが含まれる。

#### 【0032】

「水不溶性造影剤」なる語は、水不溶性（すなわち、20℃において0.01 mg/ml未満の水溶性を有する）であって、ほ乳類被験者に注入した際に、例えばX線撮影またはX線蛍光透視法によってモニターすることのできるX線不透性物質を意味する。水不溶性造影剤の例には、タンタル、酸化タンタル、タングステン、及び硫酸バリウムが含まれ、これらはin vitro使用に適当な形態にて市販されている。約10 µm以下の平均粒子サイズを有する、こうした水不溶性の生体適合性造影剤の調製方法を以下に説明する。他の水不溶性の造影剤には、金、タングステン、及び白金が含まれる。

#### 【0033】

「生体適合性溶媒」なる語は、少なくともほ乳類の体温にて液体であって、こ

こに使用量の生体適合性ポリマーが可溶であって、本質的に無毒性の有機物質を意味する。好適な生体適合性溶媒には、例としては、エタノール、アセトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルスルホキシドの類似物／同族体、エチルラクトート等が含まれる。生体適合性溶媒との水性混合物もまた、使用する水の量が十分に少量であって溶解したポリマーが血液との接触時に沈殿することを前提として使用可能である。好ましくは、生体適合性溶媒はジメチルスルホキシド（DMSO）である。

【0034】

ポリマー沈殿物中にカプセル化される造影剤に関連して使用される「カプセル化」なる語は、カプセルが薬剤をカプセル化するというような沈殿物内における前記剤の物理的捕捉を意味するものではない。むしろ、この語は、完全に密着性の沈殿物が生成し、これが個別の成分に分離しないとの意味で使用されている。

【0035】

ここに使用される「粘着」なる語は、in situにて生成する該組成物が、注入後にもポリマー塊が生成した配置／位置を維持し、これによって内部漏出を封鎖する機能を果たすことを意味する。この語は、例えば、シアノアクリレートブレポリマーである場合には、生成する固体組成物は実際に粘着性であるかもしれないが、必ずしも該組成物が接着剤として作用することを意味しない。

【0036】

「生体適合性ブレポリマー」なる語は、in situにて重合化してポリマーを形成し、使用する量において、患者に内部使用された際に無毒性、化学的に不活性、及び本質的に非免疫抗原性であって、血液中に本質的に不溶性である物質を意味する。好適な生体適合性ブレポリマーには、例えば、シアノアクリレート<sup>14, 15, 16</sup>、ヒドロキシエチルメタクリレート、シリコーンブレポリマー等が含まれる。該ブレポリマーは、モノマーまたは反応性オリゴマー<sup>16</sup>のいずれであっても良い。好ましくは、該生体適合性ブレポリマーは、in vivoで使用した際に、慢性的な炎症を誘発しない。

【0037】

（組成物）

本発明の方法において使用される組成物は、これら流動組成物がin vivoにて密着性の塊を形成し、これが内部漏出の位置にて血管及び／またはプロテアーゼ壁に粘着し、よって漏出を封鎖することによって特徴付けられる。本発明の方法において使用される流動組成物は、各成分を加えて生じる組成物を、組成物全体が本質的に均一になるまで攪拌混合するという従来法によって調製される、ポリマーまたはプレポリマー組成物である。

#### 【0038】

一つの実施態様においては、流動ポリマー組成物は、好ましくは生体適合性ポリマー、生体適合性溶媒、及び任意に造影剤を含む。こうした組成物は、十分量の生体適合性ポリマーを生体適合性溶媒に添加し、該ポリマー組成物として有効な濃度を達成することによって調製可能である。好ましくは、該ポリマー組成物は、当該ポリマー組成物全重量に対して約2.5乃至約12.0重量%、より好ましくは約4乃至約5.4重量%の生体適合性ポリマー組成物を含有する。必要であれば、例えば50℃にて12時間などの穏やかな加熱及び攪拌が、生体適合性溶媒中に生体適合性ポリマーを溶解させるために適用可能である。

#### 【0039】

使用する場合には、造影剤の十分量を生体適合性ポリマー／溶媒組成物に添加して、完成した組成物に有効な濃度を達成する。好ましくは、該組成物は、約10乃至約40重量%、より好ましくは約20乃至約40重量%、更に好適には約30重量%の造影剤を含有する。造影剤が生体適合性溶媒中に可溶性でない（例えば水不溶性造影剤）限りにおいては、生じる懸濁液を均一にするために、攪拌が行われる。

#### 【0040】

懸濁液の生成を促進するために、水不溶性造影剤の粒子サイズは、好ましくは約10μm以下、より好ましくは約1乃至約5μm（例えば、平均サイズ約2μm）に維持される。一つの好ましい実施態様においては、好適な粒子サイズの造影剤は、例えば分割によって調製される。こうした態様においては、約20ミクロン未満の平均粒子サイズを有するタンタルなどの水不溶性造影剤を、エタノール（無水）等の有機液体に、好ましくは清浄な環境において添加する。生じる懸濁

液を撈拌に次いでおよそ40秒間沈下させることにより、より大きな粒子をより迅速に沈下させることができる。有機液体の上部の除去に次いで該粒子から液体を分離することにより、粒子サイズが減少されるが、これは、顕微鏡で確認される。該工程は、所望の平均粒子サイズに達するまで、任意に繰り返される。

【0041】

造形剤を使用しない場合には、生体適合性溶媒は、当該ポリマー組成物全重量に基づいて、好ましくは88乃至97.5重量%；更に好ましくは約90乃至95重量%の生体適合性ポリマー組成物の濃度で使用される。

【0042】

造形剤を使用する場合には、生体適合性溶媒は、当該ポリマー組成物全重量に基づいて、好ましくは52乃至87.5重量%；更に好ましくは約54.8乃至約76重量%；更にいっそう好ましくは64.8乃至約66重量%の濃度で使用される。個別の成分の好適な濃度の典型例を、以下の表に示す。

【0043】

【表1】

実施例	ポリマー	溶媒	造影剤
A	2.5重量%	97.5重量%	--
B	8重量%	92重量%	--
C	2.5重量%	87.5重量%	10重量%
D	8重量%	82重量%	10重量%
E	2.5重量%	57.5重量%	40重量%
F	8重量%	52重量%	40重量%
G	8重量%	72重量%	20重量%
H	2.5重量%	67.5重量%	30重量%
I	8重量%	62重量%	30重量%
J	4重量%	66重量%	30重量%
K	5.4重量%	64.6重量%	30重量%

#### 【0044】

該生体適合性溶媒への成分添加の特定の順序は重要ではなく、生じる溶液／懸濁液の攪拌は、当該組成物の均一性を達成するために必要なものとして行われる。好ましくは、該組成物の混合／攪拌は、環境圧にて無水環境下で行われる。生じる組成物は、熱滅菌された後、好ましくは密閉された褐色瓶またはバイアル中に、必要となるまで貯蔵される。

#### 【0045】

ここに記載の各ポリマーは、市販されているが、当業界において周知の方法によっても調製可能である。例えば、ポリマーは、ラジカル、熱、UV、γ線照射、またはエレクトロンビームにより誘発される重合化等の従来技術によって典型的に調製可能であり、当該ポリマー組成物を提供するために、必需品として重合化触媒または重合開始剤が使用される。重合化の特定の方法は重要ではなく、採用した重合化技術は本発明の一部を成すものではない。

#### 【0046】

生体適合性溶媒中の溶解度を維持するために、ここに記載したポリマーは、好

ましくは架構していない。

【0047】

別の実施態様において、該流動組成物は、好ましくは生体適合性プレポリマー及び水不溶性造影剤を含むプレポリマー組成物を含む。こうした組成物は、該溶液（例えば液体プレポリマー）に十分量の造影剤を添加して、完成する組成物にとって有効な濃度を達成することによって調製可能である。好ましくは、該プレポリマー組成物は、約10乃至約40重量%、より好ましくは約20乃至約40重量%、よりいっそう好ましくは約30重量%の造影剤を含む。水不溶性造影剤は、典型的には生体適合性プレポリマー組成物中には溶解性でなく、生じる懸濁液を均一にするために攪拌が適用される。該懸濁液の生成を促進するため、造影剤の粒子サイズは、好ましくは約10 $\mu\text{m}$ 以下、より好ましくは約1乃至約5 $\mu\text{m}$ （例えば、平均サイズ約2 $\mu\text{m}$ ）に維持される。

【0048】

該プレポリマーが液体である場合、生体適合性溶媒の使用は絶対的に必要なわけではないが、当該組成物において適当な粘度を提供するためには好ましい。好ましくは、使用される場合は、該生体適合性溶媒は、プレポリマー組成物全重量に基づいて約30乃至約90重量%、更に好適には約60乃至約80重量%の生体適合性プレポリマー組成物を含有する。生体適合性溶媒が使用される場合には、該プレポリマー組成物は、典型的に、当該組成物全重量に基づいて約10乃至約50重量%のプレポリマーを含有する。個々の成分の好適な濃度の典型例を、以下の表にまとめた。

【0049】

【表2】

実施例	ブレポリマー	溶媒	造影剤
L	90重量%	--	10重量%
M	85重量%	--	15重量%
N	80重量%	--	20重量%
O	70重量%	--	30重量%
P	60重量%	--	40重量%
Q	50重量%	30重量%	20重量%
R	10重量%	80重量%	10重量%
S	40重量%	30重量%	40重量%
T	50重量%	40重量%	10重量%
U	40重量%	40重量%	30重量%
V	30重量%	30重量%	40重量%

#### 【0050】

特に好ましい実施態様においては、該ブレポリマーはシアノアクリレートエステルであって、これは好ましくは生体適合性溶媒なしに使用される。こうして使用される場合、シアノアクリレート組成物は、20℃にて約5乃至約20センチポワズの粘度を有するように選択される。

成分の特定の添加順序は重要ではなく、生じる懸濁液の攪拌は、当該組成物の均一性を達成するために必要なものとして行われる。好ましくは、該組成物の混合/攪拌は、環境圧にて無水環境下で行われる。生じる組成物は、滅菌された後、好ましくは密閉された褐色瓶またはバイアル中に、必要となるまで貯蔵される。

#### 【0051】

##### (方法)

上述の組成物は、腹部大動脈動脈瘤の、血管内プロテーゼによる血管内修復によって生成する内部漏出の、カテーテル補助された封鎖のための方法において使用可能である。

とりわけ、こうした動脈瘤の血管内修復には、血管内プロテーゼの腹部大動脈動脈瘤への導入が含まれるが、これは例えばParodi<sup>17)</sup>によって開示のように、当業者には周知の操作である。この操作は、典型的には、鼠径部における大動脈の切開及び腹部大動脈動脈瘤内への血管内プロテーゼの導入からなる。挿入の際、該プロテーゼは、全身の血管循環から動脈瘤を排除し、これによって動脈瘤を修復する。腹部大動脈動脈瘤の血管内修復のための好適な血管内プロテーゼは、当業界において周知であり、例えばBeebeら<sup>18)</sup>によって開示されている。

こうしたプロテーゼは、それ自体本発明の一部を成すものではない。同様に、こうした血管内プロテーゼを腹部大動脈動脈瘤の部位にデリバリーするためのカテーテルもまた、当業界では周知であって、市販されている。こうしたカテーテルは、それ自体本発明の一部を成すものではない。

#### 【0052】

いずれにしても、本発明の方法においては、上述の流動組成物の十分量がカテーテルまたは針のデリバリー手段を経て内部漏出の部位に導入されるが、内部漏出の封鎖が目視できるように、X線蛍光透視下で行われるのが好ましい。使用する流動組成物の特定の量は、内部漏出の合計サイズ、動脈瘤への流動組成物の浸透が望ましい及び／または達成可能であるか、及び当該組成物中のポリマー／プレポリマーの濃度、固体形成の速度等の他の要素によって規定される。こうした要素は、十分に当業者の裁量の範囲内である。

#### 【0053】

上述の方式で内部漏出を封鎖する前に、臨床家はまず、典型的には内部プロテーゼの末端までの動脈壁の境界面；血管内プロテーゼ内の欠陥、例えば該プロテーゼ自体を通して血液が流れる該プロテーゼのセグメント間の接合点等；及び動脈中における血管内プロテーゼの設置に続いて起こる、開いた腰及び下咬筋動脈からの逆流を含む、内部漏出部位の位置を認識する。

#### 【0054】

内部漏出のこれらの位置へのアクセスは、開いた腰及び／または下咬筋動脈を経るマイクロカテーテル逆方向アクセスによって、または内部漏出の部位における血管内法または経皮穿刺によって、達成可能である。アクセスを達成した後



、上述の通り該流動組成物のデリバリーを行う。

【0055】

本発明の方法において記載した組成物を、内部漏出の部位に、小径の医療用カテーテルを経てカテーテルデリバリーするための、一つのとりわけ好ましい方法は、小径の医療用カテーテルを介するものである。ポリマー性カテーテル構成材が該流動組成物と適合性である（すなわち、該カテーテル構成材は該流動組成物中で容易に劣化しない）ことを前提とすれば、使用される特定のカテーテルは、重要ではない。この点において、ここに記載した流動組成物の存在下において不活性であるため、カテーテル構成材中においてポリエチレンを使用することが好ましい。該流動組成物と適合性の他の物質もまた、当業者によって容易に決定可能であり、これらには、例えば他のポリオレフィン、フルオロポリマー（例えばテフロン（登録商標））、シリコン等が含まれる。

【0056】

本発明のポリマー組成物のカテーテル注入のために特に好適な別の方法は、Gr offらによる、1998年11月3日発行の米国特許第5830178号に記載されており、これは参照のために、その全体をここに取り込むこととする。

【0057】

生体適合性ポリマーを含有する流動組成物を、内部漏出の部位に導入された場合、生体適合性溶媒が血液中に迅速に拡散し、in situにて固形の密着性塊が形成されるが、ここでの沈殿物は、水不溶性ポリマー中に造影剤がカプセル化されたものである。理論に制限されることなく、当初はソフトゲルからスポンジ状の沈殿物が、血液との接触の際に生成し、この塊が血管またはプロテゼ壁に粘着して、これによって内部漏出を封鎖すると信じられている。

【0058】

生体適合性ブレポリマーを含有する流動組成物が内部漏出の部位に導入された場合、該ブレポリマーはin situにて重合化して固形密着性塊またはフィルムを形成し、ここには水不溶性造影剤がカプセル化されている。この塊は、血管及び／またはプロテゼ壁に粘着し、これによって内部漏出を封鎖する。

【0059】

流動組成物中において造影剤が使用された場合、この組成物による内部漏出の封鎖は、イオパミドール（食塩水との50：50混合物）等の独立の造影剤の動脈の血流中への注入によって確認可能である。X線蛍光透視法によって目視されるように、動脈瘤にこの造影剤を到達させることができれば、内部漏出の封鎖が確認される。

#### 【0060】

内部漏出の封鎖は、腹部大動脈動脈瘤の外科的修復の間に、または該外科的修復に続けて行われる別個の外科処理において、実行可能である。必要なのは、患者内における内部漏出の位置の決定及びこうした内部漏出を封鎖するための流動組成物の導入のみである。

#### 【0061】

本発明の方法は、好ましくは、内部漏出修復プロトコルを実行するために必要な、二以上の構成部品を備えた部品キットを使用して行われる。例えば、一つの実施態様において、このキットは、以下の構成部品を備えている。

- (a) (i) 生体適合性ポリマー及び生体適合性溶媒、並びに (ii) 生体適合性プレポリマー及び水不溶性造影剤、からなる群より選択される流動組成物であって、この流動組成物は血液の存在下で密着性の塊を形成し、この塊が血管表面及び/または血管内プロテアーゼの表面に粘着するもの；
  - (b) 動脈瘤の血管内修復により生成する内部漏出部位に、該流動組成物をデリバリーするために好適なカテーテル；及び
  - (c) 動脈瘤に血管内プロテアーゼをデリバリーするために好適なカテーテル。
- 好ましい実施態様では、このキットは更に血管内プロテアーゼを備えている。

#### 【0062】

- 別の実施態様において、このキットは以下の構成部品を備えている。
- (a) (i) 生体適合性ポリマー及び生体適合性溶媒、並びに (ii) 生体適合性プレポリマー及び水不溶性造影剤、からなる群より選択される流動組成物であって、この流動組成物は血液の存在下で密着性の塊を形成する流動組成物であって、この塊が血管表面及び/または血管内プロテアーゼの表面に粘着するもの；
  - (b) 動脈瘤の血管内修復により生成する内部漏出部位に、該流動組成物をデリ

バリーするために好適なカテーテル；及び

(c) 血管内プロテーゼ。

好ましい実施態様では、このキットは更に動脈瘤に血管内プロテーゼをデリバリーするために好適なカテーテルを備えている。

【0063】

(利用)

ここに記載の方法は、血管内修復された動脈瘤内への内部漏出による血流を低減または排除し、これによって動脈瘤破裂の可能性を低減または排除することにおいて有用である。よって、これらの方法は、こうした内部漏出の閉鎖を必要とする、ヒト及び他のほ乳類の被験者における使用を見いだす。さらに、水不溶性造影剤を使用する場合は、封鎖の安定性を、非侵襲性のX線蛍光透視法によって封鎖後数週間、数ヶ月間、または数年間に亘ってモニター可能である。水不溶性造影剤の存在によって、臨床家が処置した内部漏出の位置を容易に認識することから、内部漏出の再封鎖もまた容易である。

【0064】

上述の操作が、腹部大動脈以外の血管部位における血管内プロテーゼの挿入によって生じる内部漏出を封鎖するために使用可能であることが期待される。こうしたプロテーゼは、末梢血管等の血管部位において動脈瘤及び他の血管疾患の修復に使用することが可能である。

以下の実施例は、請求の範囲に記載された発明を詳説するために明示されるものであり、その制限と解されるべきではない。

【0065】

【実施例】

特記のない限り、全ての温度は摂氏で表される。また、これらの実施例及び他において、以下の略語は下記の意味を有する。

atm	=	気圧
cc	=	立方センチメートル
cm	=	センチメートル
DMSO	=	ジメチルスルホキシド

EVOR	=	エチレンビニルアルコールコポリマー
g	=	グラム
hrs	=	時間
IM	=	筋肉内
in.	=	インチ
IU	=	国際単位
IV	=	静脈内
kg	=	キログラム
mg	=	ミリグラム
min.	=	分
ml.	=	ミリリットル
mm	=	ミリメートル
PTFE	=	ポリテトラフルオロエチレン
sec.	=	秒
SQ	=	皮下
$\mu\text{m}$	=	ミクロン

#### 【0066】

(実施例1)

この実施例の目的は、本発明の方法において有用な流動ポリマー組成物の調製を示すことである。

とりわけ、EVORポリマー組成物を、以下の通り調製した。

(組成)

- A) 8 gのEVOR；
- B) 約3  $\mu\text{m}$ の平均粒子サイズ(狭いサイズ分布)を有する30 gのタンタル；
- C) 100 mLのDMSO。

成分A)を成分C)に50℃にて添加し、アルゴンブランケット下、ホットプレート上で2 hrs攪拌した。この生成組成物を、成分B)に添加し、生じた混合物を均一になるまで混合した。

#### 【0067】

(実施例 2)

この実施例は、イヌのモデルにおいて腹部大動脈動脈瘤の血管内修復により生じた内部漏出の封鎖を例示する。

(使用した備品)

- ・ 0.035/0.038 3J ガイドワイヤ (Guide Wires) (Cook, Bloomington, IN)
- ・ 10-14Fの導入シース (Introducer Sheaths) (Daig, Minnetonka, MN)
- ・ 血管形成バルーンカテーテル (Angioplasty Balloon Catheters)  
(10×2/10×4/10×6/16×2/16×4/18×2/18×4)  
- (Blue max and XXL; Meditech, MA)
- ・ 4mm 大動脈パンチ (Aortic Punch) (Medtronic, Minneapolis, Minn.)
- ・ Palmaz Stents: P4014, P5014  
(Johnson and Johnson Interventional Systems, New Jersey)
- ・ 注入カテーテル (Infusion Catheters)  
(Easy Rider (登録商標) 3F, Micro Therapeutics, Irvine, CA)
- ・ マイクロガイドワイヤ (Microguide Wire)  
(Silver Speed (登録商標), Micro Therapeutics, Irvine, CA)
- ・ 実施例 1 の組成物
- ・ 造影剤-Hypaque-76 (登録商標) (Nycomed, Princeton, NJ)
- ・ 7及び8Fのガイドカテーテル (Guiding Catheters)  
(Medtronic, Minneapolis, MN)
- ・ 10mm及び12mm直径のポリエチレンテフタレートWallgrafts (登録商標)  
(Schneider, Boston Scientific, Natick, MA)
- ・ 5Fの血管造影カテーテル (Angiographic Catheters)  
(Cordis, Miami Lakes, FL)

[ 0 0 6 8 ]

(手術前処置)

当該動物を手術前の24 hrs絶食させ、0.01mg/kgグリコピレートSQで麻酔前処置し、次いでブトルフェノール、キシラジン、及びテラゾールのコンビネーションで麻酔した。このコンビネーションは、TMにて6.6/kgのテラゾールが与えら

れるようにしたものである。次に、該動物に挿管し、1-3%のイソフルランガス麻酔につないだ。

【0069】

20ゲージのカテーテルを、該動物の頭部静脈内に設置し、0.9%食塩水を1-4mL/kg/hrの速度にて静脈内投与し、その後15mLの血液をCBC肝臓プロフィール用に採取した。

【0070】

標準の滅菌手術用準備及び滅菌布を使用した。頸動脈または大腿動脈を、脈管静脈切開により露出させ、遠位及び近位の止血ループを設置した。その後動脈切開を行い、導入シース(10-14F)を動脈管腔内に導入させた。該シース及び動脈を固定した。

【0071】

導入シースを設置した後、該動物を体重1kg当たり100ユニットのヘパリンを用いてIVヘパリン処理した。

【0072】

7-8Fのガイドカテーテルを、標準0.035inch、3mmの「J」ガイドワイヤに沿って導入した。造影剤を使用してフラッシュ前後撮影大動脈造影図が得られ、イヌの腎臓下動脈の中外側直径を、標準としてビッグテール上のマーカーを使用して測定した。フラットフィルムX線が、造影動脈撮影の際には必要であった。

【0073】

腎臓下動脈の寸法により、X線透視を利用して誘導しつつ、10-16mm直径、4cm長さの血管形成バルーンに沿って、PalmaZ Stentを腎臓下動脈内に設置した。その後腎臓下動脈ステントは、30sec. 続く一度の膨張について、標準圧力ゲージを使用して6-8atmにて測定された、イヌにおける通常の直径に対して、1.5-2.0拡張された。

【0074】

該バルーンをワイヤに沿って除去し、測定用ビッグテールカテーテルに置き換えた。反復大動脈造影図が得られ、該動物中における腹部大動脈動脈瘤を測定した。造影剤注入のある場合及び無い場合のフラットフィルムが、視野内の全ての

プロテーゼについて得られた。

【0075】

モデルAAAについて、Wallgraftsを挿入した。各Wallgraftsに、4mmの動脈パンチで中央部に穴を開け、内部漏出源となるグラフト欠陥を形成した。これらの内部グラフトを、動脈瘤内に同軸に設置した。

反復大動脈造影図を得た。造影剤注入のある場合及び無い場合のフラットフィルムが、視野内の全てのプロテーゼについて得られた。

【0076】

完了後、動脈切開を断続ポリプロピレン縫合で閉じ、周辺組織を縫合した。該動物を、檻に返す前に回復させた。

手術の完了時に、該動物に25,000IU/kgのプロカイン及びペンザチンベニシリンSQを与えた。

施術後、該動物には1日に325mgのアスピリンを6週間及び1日1gのアンピシリンを3日間投与した。

【0077】

(内部漏出処置)

1週間後、前記イスに、造影剤使用及び不使用にてCTスキャンを行った。グラフト欠陥(4mmの穴)にて大幅な漏出が観察され、これには多数の腰部動脈及び動脈壁境界面封鎖に対して遠位のステントグラフトからの流れが含まれていた。当該動物を、研究の第二段階に戻した。

【0078】

内部漏出の処置を、CTスキャンの直後に行った。該動物を手術前の24hrs絶食させ、0.01mg/kgグリコピレートSQで麻酔前処置し、次いでブトルファンール、キシラジン、及びテラゾールのコンビネーションで麻酔した。このコンビネーションは、1Mにて6.6/kgのテラゾールが与えられるようにしたものである。次に、該動物に挿管し、1-3%のイソフルランガス麻酔につないだ。

【0079】

20ゲージのカテーテルを、該動物の頭部静脈内に設置し、0.9%食塩水を1-4ml/kg/hrの速度にて静脈内投与した。

#### 【0080】

標準の滅菌手術用準備及び滅菌布を使用した。頸動脈または大腿動脈を、尿管静脈切開により露出させ、遠位及び近位の止血ループを設置した。その後動脈切開を行い、導入シース(10-12F)を動脈管腔内に導入させた。該シース及び動脈を固定した。

導入シースを設置した後、該動物を体重1kg当たり100ユニットのヘパリンを用いてIVヘパリン処理した。

#### 【0081】

7-8Fのガイドカテーテルを、標準0.035inch、3mmのJガイドワイヤに沿って導入した。造影剤を使用してフラッシュ前後撮影大動脈造影図が得られた。内部漏出が観察された。視野内の動脈について、造影剤注入あり及び無しでのフラットフィルムX線を得た。

#### 【0082】

ガイドカテーテルを除去し、5Fのガイドカテーテルを4mmの「穴」の隣に設置した。少量の造影剤を、内部漏出の位置を確認するために利用した。

#### 【0083】

マイクロガイドワイヤ (0.010inch) を、5Fガイドカテーテルに通し、内部グラフトの穴に通した。注入マイクロカテーテルをワイヤに沿って動脈瘤嚢内に設置し、約1ccの実施例1の流動組成物を、腰部動脈及びカフまたは動脈壁に対するステントグラフトの境界面の周囲を満たすことによって該内部漏出が完全に封鎖されるまで、X線蛍光透視下で投与した。造影剤注入により、この内部漏出経路からの血流のないことが確認された。結果の証明のために、フラットフィルムを撮った。

#### 【0084】

追跡大動脈造影撮影及びC Tスキャンを、5週間後に行い、内部漏出の処置が成功したことを確認した。上記のデータは、本発明の方法が、in vivoにおいて内部漏出を有効に封鎖したことを示す。

#### 【0085】

(実施例3)



この実施例は、AAA内にプロテーゼを設置した後に動脈瘤嚢内でシュミレートした内部漏出にアクセスする操作を詳説する。とりわけ、この実施例は、下記のプロトコルを用いた。

#### 【0086】

25kgのオス鼠を準備し、上記の実施例2によって麻酔した。腹部正中切開を行い、下方大動脈を露出させた。該動脈に15mmの動脈切開を行い、筋膜のパッチをこの開口部に縫合し、約4.5×3.5×4.0cmのサイズの動脈瘤を形成した。三つの4F Fogartyバルーンカテーテルを、X線透視下で頸動脈から動脈瘤内に設置し、各バルーンカテーテルを、1:1の食塩水:Hypaque 76（それぞれ0.25cc、0.25cc、及び0.5cc）を含有する造影溶液で充填した。12mm×5cmのWallステントグラフトを、動脈内に、動脈瘤開口部に沿って設置した。グラフトから動脈瘤嚢にアクセスするためには、6Fのガイドカテーテルを、動脈中に大腸動脈を経てグラフトに向けて設置し、22G×40cmの針を該ガイドカテーテルから導入した。針先は、約45°曲げてあった。X線透視下で、該グラフト壁に穴を開け、針先を動脈瘤嚢内へ進めた。これら三つの充填バルーンのそれぞれが、うまく設置され、穴開けされて、X線透視法によって目視される造影剤を放出した。このシミュレーションを完了するため、実施例1の組成物の十分量を前記針から注入して該動脈瘤嚢を満たした。この組成物は、動脈瘤嚢中で血液と接触した際に固化する。

#### 【0087】

当業者には、前述の記載から、上述の方法における様々な変更及び変化が想起されるであろう。添付した請求項の範囲に入るこうした全ての変更は、ここに含まれることとする。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US00/07399

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(Cl. 7) : A61M 001, 29/00

US CL. : Please See Extra Sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : Please See Extra Sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WEST, STN ONLINE, BIOSIS, EMBASE

search terms: embolizing, embolization, endoleaks, leaks, aneurysm, abdominal aneurysm

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VAN SCHIE, G. et al. Successful Embolization of Persistent Endoleak From a Patent Inferior Mesenteric Artery. J Endovasc Surg. 1997. Vol. 4. pages 312-315, especially abstract and page 313.	1-2, 6, 12, 15
Y	WHITE, G. et al. Endoleak as a Complication of Endoluminal Grafting of Abdominal Aortic Aneurysms: Classification, Incidence, Diagnosis, and Management. J Endovasc Surg. 1997. Vol. 4. Pages 152-168, especially pages 160-167	1-15
Y	WAIN, R. et al. Endoleaks after Endovascular Graft Treatment of Aortic Aneurysms: Classification, Risk Factors, and Outcome. J Vasc Surg. January 1998. Vol. 27. No. 1. Pages 69-80, especially pages 71-72.	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Document categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier document published on or after the international filing date

"L" document which may derive directly or indirectly from the cited document or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the invention but cited to underline the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken into account

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document number of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 MAY 2000

Date of mailing of the international search report

03 AUG 2000

Name and mailing address of the ISA/US

Commissioner of Patents and Trademarks

Box PCT

Washington, D.C. 20531

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

SHAHNAM SHARAREH

Telephone No. (703) 303-1235

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US00/07399

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,695,480 A (EVANS et al) 09 December 1997 (09.12.97), see column 12 lines 15-67, column 9 lines 1-46, column 14 lines 1-35.	1-19
Y	US 5,749,894 A (ENGELSON) 12 May 1998 (12.05.98), abstract, see column 8 lines 11-67, column 9 lines 45-63.	1-15
Y	US 5,868,778 A (GERSHONY et al) 09 February 1999 (09.02.99), see abstract, column 6 lines 16-21, column 8 lines 20-67.	1-19
Y	JP 406,107,549 (MANDAI et al) 19 April 1994, see attached abstract translation.	1-15
Y	US 5,749,922 A (SLEPIAN et al) 12 May 1998 (12.05.98), see column 6 lines 5-45, column 8 lines 30-47, column 12 lines 1-10.	1-19
Y, P	KARCH L. et al. Algorithm for the Diagnosis and Treatment of Endoleaks, Am J Surg, September 1999, Vol. 178, pages 225-231, see abstract	1-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998) \*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US90/07399

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:  
US CL.:

604/264, 53, 49  
424/1.29, 9.4, 426, 443  
523/113, 115

B. FIELDS SEARCHED  
Minimum documentation searched  
Classification System: U.S.

604/264, 53, 49  
424/1.29, 9.4, 426, 443  
523/113, 115

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (July 1996) \*

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 アンドリュウ・エイチ・クラッグ  
アメリカ合衆国・ミネソタ・55424・エディナ・エディナ・ブルヴァード・4502

(72)発明者 リチャード・ジェイ・グレイ  
アメリカ合衆国・フロリダ・33706・セント・ピーター・ビーチ・アルトン・ドライブ・2891

Fターム(参考) 4C060 DD48 MM25  
4C081 AB13 AC04 AC08 BA11 BA16  
BD02 BD04 CA051 CA081  
CA111 CA271 CB011 CC01  
CC09 CD021 CE02 CE11  
DA15  
4C167 AA02 AA05 AA58 BB26 BB63  
CC10 DD08 GG02 GG03 GG11  
GG14 GG34 GG42 HH11 HH20